



**Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets**

**11 Veröffentlichungsnummer:**

0 025 141  
A1

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80104897.6

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 101/36

② Anmeldetag: 16.08.80

C 07 C 103/46, A 01 N 53/00

(30) Priorität: 06.09.79 DE 2936038

**(71) Anmelder: BAYER AG  
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen  
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)**

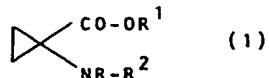
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.03.81 Patentblatt 81/11

72 Erfinder: Gallenkamp, Bernd, Dr.  
Claudiusweg 5  
D-5600 Wuppertal-1(DE)

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
**BE CH DE FR GB IT LI NL**

#### 54 Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivaten.

**(57) Verfahren zur Herstellung der bekannten 1-Amino-cyclopropancarbonsäure und deren Derivaten der Formel**



turen zwischen 70°C und 150°C verseift, das dabei anfallende Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und das entstehende Hydrochlorid anschließend in methanolischer Lösung bei Temperaturen zwischen -5°C und +20°C mit Propylenoxid behandelt.

in welcher  
**R<sup>1</sup>** für Wasserstoff oder Alkyl steht und  
**R<sup>2</sup>** für Wasserstoff oder einen Rest -CO-R<sup>3</sup> steht, worin  
**R<sup>3</sup>** für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy steht,  
durch gekennzeichnet, daß man 2-Acylamino-4-methyl-  
heptansäureester ("Acyl-methioninester") der Formel

EP 0 025 141 A1

in welcher R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und R<sup>4</sup> für Alkyl steht,  
sacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen 80°C und 150°C umgesetzt, gegebenenfalls anschließend mit wäßrigem Alkalihydroxid bei Temperatur

-1-

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT                    5090 Leverkusen, Bayerwerk  
Zentralbereich                                 Dü/ha  
Patente, Marken und Lizenzen               IV a

Verfahren zur Herstellung von l-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivaten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bekannten l-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren weitgehend bekannten Derivaten.

Es ist bekannt, daß man l-Amino-cyclopropan-carbonsäure erhält, wenn man  $\alpha$ -Acylamino-acrylsäureester mit Diazomethan umsetzt, die hierbei gebildeten Pyrazoline pyrolysiert und die resultierenden l-Acylamino-cyclopropan-carbonsäureester verseift (vergleiche Monatshefte für Chemie (Wien) 103 (1972), 288-291).

Die Verwendung von Diazomethan ist jedoch wegen seiner Toxizität und Explosivität mit hohen Risiken behaftet.

Es ist weiter bekannt, daß man l-Amino-cyclopropan-carbonsäureester durch Hydrolyse von l-Isocyano-cyclopropan-carbonsäureestern herstellen kann, welche man aus Isocyano-essigsäureestern und 1,2-Dibrom-ethan in Gegenwart starker Basen, wie z.B. Natriumhydrid, erhält (vergleiche Liebigs Ann. Chem. 1973, 611-618).

Gegen die Verwendung von 1,2-Dibrom-ethan spricht jedoch die im Tierversuch nachgewiesene Cancerogenität dieser Verbindung.

Le A 19 891-Ausland

- 2 -

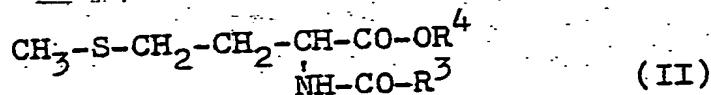
Ferner ist bekannt geworden, daß man 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure erhält, wenn man N-Butoxycarbonyl-methionin methylester mit Fluorsulfonsäure-methylester S-alkyliert, dann mit Natriumhydrid zu 1-Butoxycarbonyl-amino-cyclo-  
 5 propan-carbonsäure-methylester cyclisiert und anschließend verseift (vergleiche Synthesis 1978, 46). Fluorsulfonsäure-methylester und Natriumhydrid sind jedoch für den technischen Bedarf wenig geeignete Ausgangsstoffe.

10 Es wurde nun gefunden, daß man die bekannte 1-Amino-cyclopropancarbonsäure und deren weitgehend bekannte Derivate zur Formel



in welcher  
 15  $R^1$  für Wasserstoff oder Alkyl steht und  
 $R^2$  für Wasserstoff oder einen Rest  $-CO-R^3$  steht,  
 worin  $R^3$  für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy steht,

erhält, wenn man 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester  
 20 ("Acyl-methioninester") der Formel



in welcher  
 $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat und  
 $R^4$  für Alkyl steht,

nacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen 80°C und 150°C umsetzt, gegebenenfalls anschließend mit wässrigem Alkalihydroxid oder Erdalkalihydroxid bei Temperaturen zwischen 70°C und 150°C verseift, das dabei anfallende Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und das entstehende Hydrochlorid anschließend in methanolischer Lösung bei Temperaturen zwischen -5°C und +20°C mit Propylenoxid behandelt.

Die Formel (II) schließt die verschiedenen möglichen Stereoisomeren (optische Isomeren) und deren Mischungen (Racemate) mit ein.

Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, daß sich 1-Amino-cyclopropancarbonsäure und deren Derivate der Formel (I) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in sehr hoher Ausbeute herstellen lassen, denn aufgrund des bekannten Standes der Technik mußte damit gerechnet werden, daß beim Einsatz der im Vergleich zu Alkalihydriden wesentlich schwächer basischen Alkalialkoholate kein Ringschluß eintreten würde.

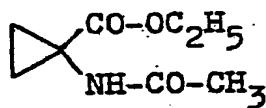
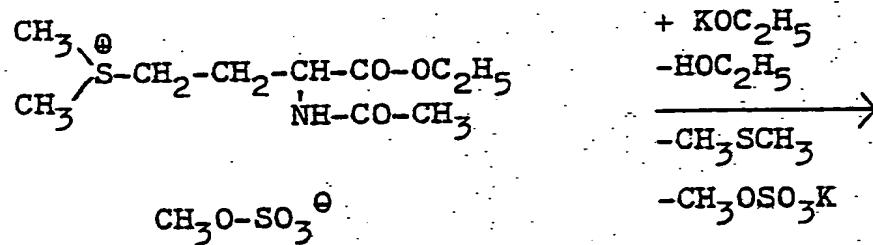
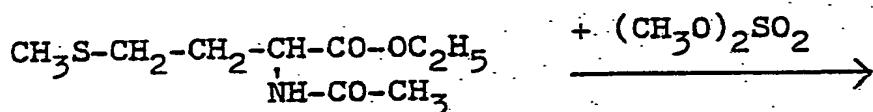
Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt eine Reihe von Vorteilen. So sind die als Ausgangsprodukte benötigten Substanzen auch in größeren Mengen in einfacher Weise zugänglich und auch im technischen Maßstab problemlos zu handhaben. Ferner ist der zur Durchführung des erfindungsge-

mäßen Verfahrens erforderliche apparative Aufwand gering und die Aufarbeitung des nach beendeter Umsetzung anfallenden Reaktionsgemisches bereitet keine Schwierigkeiten.

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt somit eine wert-

5 volle Bereicherung der Technik dar.

Verwendet man als Ausgangsstoffe beispielsweise 2-Acetyl-amino-4-methylthio-butansäure-ethylester ("Acetyl-methionin-ethylester"), Dimethylsulfat und Kalium-ethylat, so kann der Reaktionsablauf beim erfindungsgemäßen Verfahren durch folgendes Formelschema skizziert werden:



15 Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester sind durch Formel (II) definiert. Vorzugsweise stehen darin

$\text{R}^3$  für Acetyl und

$\text{R}^4$  für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Le A 19891

Als Beispiele seien 2-Acetamino-4-methylthio-butansäure-methylester, -ethylester, -n-propylester, -iso-propylester, -n-butylester, -iso-butylester, -sek.-butylester und -tert.-butylester genannt.

5 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester der Formel (II) sind bereits bekannt oder lassen sich nach im Prinzip bekannten Verfahren in einfacher Weise herstellen (vergleiche US-PS 3 963 573).

10 Als Alkalialkoholate, welche bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens weiterhin als Ausgangsstoffe benötigt werden, kommen vorzugsweise Natrium- oder Kalium-Salze von Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage. Speziell genannt seien Natrium- und Kaliummethyлат, -ethyl-  
lat, -n- und -iso-propylat, -n-, -iso-, -sek.- und  
15 -tert.-butylat.

20 Als Verdünnungsmittel kommen für die erfundungsgemäße Umsetzung vorzugsweise polare organische Solventien in Betracht. Hierzu gehören insbesondere Alkohole, wie z.B. Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso-, sek.- und tert.-Butanol, aber auch aprotische Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran.

25 Als Alkalihydroxide bzw. Erdalkalihydroxide, die zur Verseifung der bei dem erfundungsgemäßen Verfahren anfallenden Verbindungen verwendet werden, seien Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Calciumhydroxid speziell genannt.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich

variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 80 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 90 °C und 120 °C. Auch bei der gegebenenfalls durchzuführenden Verseifung können die Reaktionstemperaturen in 5 einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Verseifung bei Temperaturen zwischen 70 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 80 °C und 120 °C. Bei der Überführung der Verseifungsprodukte in die entsprechenden Hydrochloride und bei der anschließenden Be- 10 handlung mit Propylenoxid können die Reaktionstemperaturen innerhalb eines bestimmten Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Herstellung der Hydrochloride bei Temperaturen zwischen 0 °C und 30 °C, vorzugsweise zwischen 5 °C und 20 °C. Die Behandlung mit Propylen- 15 oxid erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen - 5 °C und + 20 °C, vorzugsweise zwischen 0 °C und 10 °C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, bei einem dem Dampfdruck des benutzten Verdünnungsmittels bei 20 der Reaktionstemperatur angepaßten Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol 2-Acylamino-4-methylthio-butan-säureester der Formel (II) 1 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,5 Mol Dimethylsulfat und 1 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,5 Mol 25 Alkalialkoholat ein.

Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, daß

Le A 19891

- 7 -

man das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit einem in Wasser wenig löslichen organischen Lösungsmittel versetzt, die organische Phase abtrennt, mit Wasser wäscht und nach vorherigem Trocknen einengt, wobei das Reaktionsprodukt.

5 als öliger Rückstand oder als kristalline Substanz verbleibt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Ausgangsverbindungen der Formel (II), gegebenenfalls als Schmelzen, vorgelegt und mit Dimethylsulfat tropfenweise versetzt. Anschließend wird die Lösung eines Alkalialkoholats in einem der oben angegebenen Lösungsmittel zugetropft und das Reaktionsgemisch bei der erforderlichen Temperatur, gegebenenfalls unter Rückfluß des Lösungsmittels längere Zeit gerührt. Die Aufarbeitung 15 erfolgt dann in der oben angegebenen Weise.

Wenn die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren anfallenden 1-Acylamino-cyclopropan-carbonsäureester verseift werden sollen, dann geschieht dies dadurch, daß man das jeweilige Produkt zunächst mit einem Überschuß an wäßrigem Alkalihydroxid oder Erdalkalihydroxid verseift. Danach wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit konzentrierter wäßriger Salzsäure angesäuert und bis zur Trockne eingedampft. Man nimmt das verbleibende Produkt in Methanol oder Ethanol auf und filtriert die ungelösten Bestandteile ab. Anschließend engt man das Filtrat bis zu Trockne ein, wobei das Hydrochlorid der 1-Amino-cyclopropancarbonsäure verbleibt. Soll letzteres in die freie 1-Amino-cyclopropancarbonsäure überführt werden, so nimmt man es in Methanol auf und versetzt mit Propylenoxid. Die 1-Amino-cyclopropancarbon-30 säure fällt dabei als kristallines Produkt an, das sich abfiltrieren läßt.

Le A 19 891

Die Isolierung des 1-Amino-cyclopropancarbonsäure-hydrochlorids ist nicht zwingend. Es ist vielmehr auch möglich, die 1-Amino-cyclopropancarbonsäure dadurch zu erhalten, daß man eine methanolische Lösung des

5 1-Amino-cyclopropancarbonsäure-hydrochlorids unmittelbar mit Propylenoxid versetzt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Wirkstoffe greifen in den Metabolismus der Pflanzen ein und können deshalb als Wachstumsregulatoren eingesetzt werden.

10 Für die Wirkungsweise von Pflanzenwachstumsregulatoren gilt nach der bisherigen Erfahrung, daß ein Wirkstoff auch mehrere verschiedenartige Wirkungen auf Pflanzen ausüben kann. Die Wirkungen der Stoffe hängen im wesentlichen ab von dem Zeitpunkt der Anwendung bezogen auf das Entwicklungsstadium 15 der Pflanze sowie von den auf die Pflanzen oder ihre Umgebung ausgebrachten Wirkstoffmengen und von der Art der Applikation. In jedem Fall sollen Wachstumsregulatoren die Kulturpflanzen in bestimmter gewünschter Weise beeinflussen.

Pflanzenwuchsregulierende Stoffe können zum Beispiel zur 20 Hemmung des vegetativen Wachstums der Pflanzen eingesetzt werden. Eine derartige Wuchshemmung ist unter anderem bei Gräsern von wirtschaftlichem Interesse, denn dadurch kann die Häufigkeit der Grasschnitte in Ziergärten, Park- und Sportanlagen, an Straßenrändern, auf Flughäfen oder in 25 Obstplantagen reduziert werden. Von Bedeutung ist auch die Hemmung des Wuchses von krautigen und holzigen Pflanzen an Straßenrändern und in der Nähe von Pipelines oder Überlandleitungen oder ganz allgemein in Bereichen, in denen ein starker Zuwachs der Pflanzen unerwünscht ist.

- 9 -

Wichtig ist auch die Anwendung von Wachstumsregulatoren zur Hemmung des Längenwachstums von Getreide. Hierdurch wird die Gefahr des Umknickens ("Lagerns") der Pflanzen vor der Ernte verringert oder vollkommen beseitigt. Außerdem können 5 Wachstumsregulatoren bei Getreide eine Halmverstärkung hervorrufen, die ebenfalls dem Lagern entgegenwirkt. Die Anwendung von Wachstumsregulatoren zur Halmverkürzung und Halmverstärkung erlaubt es, höhere Düngermengen auszubringen, um den Ertrag zu steigern, ohne daß die Gefahr besteht, daß 10 das Getreide lagert.

Eine Hemmung des vegetativen Wachstums ermöglicht bei vielen Kulturpflanzen eine dichtere Anpflanzung, so daß Mehrerträge bezogen auf die Bodenfläche erzielt werden können. Ein Vorteil der so erzielten kleineren Pflanzen ist auch, daß die 15 Kultur leichter bearbeitet und beerntet werden kann.

Eine Hemmung des vegetativen Wachstums der Pflanzen kann auch dadurch zu Ertragsteigerungen führen, daß die Nährstoffe und Assimilate in stärkerem Maße der Blüten- und Fruchtbildung zugute kommen als den vegetativen Pflanzen- 20 teilen.

Mit Wachstumsregulatoren lässt sich häufig auch eine Förderung des vegetativen Wachstums erzielen. Dies ist von großem Nutzen, wenn die vegetativen Pflanzenteile geerntet werden. Eine Förderung des vegetativen Wachstums kann aber auch 25 gleichzeitig zu einer Förderung des generativen Wachstums führen, dadurch daß mehr Assimilate gebildet werden, so daß mehr oder größere Früchte entstehen.

Ertragssteigerungen können in manchen Fällen durch einen Eingriff in den pflanzlichen Stoffwechsel erreicht werden, 30 ohne daß sich Änderungen des vegetativen Wachstums bemerkbar machen. Ferner kann mit Wachstumsregulatoren eine Ver-

Le A 19 891

änderung der Zusammensetzung der Pflanzen erreicht werden, was wiederum zu einer Qualitätsverbesserung der Ernteprodukte führen kann. So ist es beispielsweise möglich, den Gehalt an Zucker in Zuckerrüben, Zuckerrohr, Ananas sowie in 5 Zitrusfrüchten zu erhöhen oder den Proteingehalt in Soja oder Getreide zu steigern. Auch ist es beispielsweise möglich, den Abbau erwünschter Inhaltsstoffe, wie z.B. Zucker in Zuckerrüben oder Zuckerrohr, mit Wachstumsregulatoren vor oder nach der Ernte zu hemmen. Außerdem lässt sich die 10 Produktion oder der Abfluß von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen positiv beeinflussen. Als Beispiel sei die Stimulation des Latexflusses bei Gummibäumen genannt.

Unter dem Einfluß von Wachstumsregulatoren kann es zur Ausbildung parthenokarper Früchte kommen. Ferner kann das 15 Geschlecht der Blüten beeinflußt werden. Auch kann eine Sterilität des Pollens erzeugt werden, was der Züchtung und Herstellung von Hybridsaatgut eine große Bedeutung hat.

Durch den Einsatz von Wachstumsregulatoren lässt sich die Verzweigung der Pflanzen steuern. Einerseits kann durch Brechen der Apikaldominanz die Entwicklung von Seitentrieben 20 gefördert werden, was besonders im Zierpflanzenbau auch in Verbindung mit einer Wuchshemmung sehr erwünscht sein kann. Andererseits ist es aber auch möglich, das Wachstum der Seitentriebe zu hemmen. Für diese Wirkung besteht z.B. 25 großes Interesse im Tabakbau oder bei der Anpflanzung von Tomaten.

Unter dem Einfluß von Wachstumsregulatoren kann der Blattbestand der Pflanzen so gesteuert werden, daß ein Entblättern der Pflanzen zu einem gewünschten Zeitpunkt erreicht wird. Eine derartige Entlaubung spielt bei der mechanischen 5 Beerntung der Baumwolle eine große Rolle ist aber auch in anderen Kulturen wie z.B. im Weinbau zur Erleichterung der Ernte von Interesse. Eine Entlaubung der Pflanzen kann auch vorgenommen werden, um die Transpiration der Pflanzen vor dem Verpflanzen herabzusetzen.

10 Ebenso läßt sich mit Wachstumsregulatoren der Fruchtfall steuern. Einerseits kann ein vorzeitiger Fruchtfall verhindert werden. Andererseits kann aber auch der Fruchtfall oder sogar das Abfallen der Blüten bis zu einem gewünschten Maße gefördert werden ("Ausdünnung"), um die Alternanz 15 zu brechen. Unter Alternanz versteht man die Eigenart einiger Obstarten, endogen bedingt von Jahr zu Jahr sehr unterschiedliche Erträge zu bringen. Schließlich ist es möglich, mit Wachstumsregulatoren zum Zeitpunkt der Ernte die zum Ablösen der Früchte erforderlichen Kräfte zu reduzieren, um 20 eine mechanische Beerntung zu ermöglichen oder eine manuelle Beerntung zu erleichtern.

Mit Wachstumsregulatoren läßt sich ferner eine Beschleunigung oder auch Verzögerung der Reife des Erntegutes vor oder auch nach der Ernte erreichen. Dieses ist von besonderem Vorteil, weil sich dadurch eine optimale Anpassung 25 an die Bedürfnisse des Marktes herbeiführen lässt. Weiterhin können Wachstumsregulatoren in manchen Fällen die Fruchtausfärbung verbessern. Darüberhinaus kann mit Wachstums-

regulatoren auch eine zeitliche Konzentrierung der Reife erzielt werden. Damit werden die Voraussetzungen dafür geschaffen, daß z.B. bei Tabak, Tomaten oder Kaffee eine vollständige mechanische oder manuelle Beerntung in einem Arbeitsgang vorgenommen werden kann.

Durch Anwendung von Wachstumsregulatoren kann ferner die Samen- oder Knospenruhe, der Pflanzen beeinflußt werden, so daß die Pflanzen, wie z.B. Ananas oder Zierpflanzen in Gärtnereien, zu einem Zeitpunkt keimen, austreiben oder blühen,

10 an dem sie normalerweise hierzu keine Bereitschaft zeigen. Eine Verzögerung des Austriebes von Knospen oder der Keimung von Samen mit Hilfe von Wachstumsregulatoren kann in frostgefährdeten Gebieten erwünscht sein, um Schädigungen durch Spätfröste zu vermeiden.

15 Schließlich kann mit Wachstumsregulatoren eine Resistenz der Pflanzen gegen Frost, Trockenheit oder hohen Salzgehalt des Bodens induziert werden. Hierdurch wird die Kultivierung von Pflanzen in Gebieten möglich, die hierzu normalerweise ungeeignet sind.

20 Die Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Schäume, Pasten, Granulate, Aerosole, Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen und in Hüllmassen für Saatgut, sowie ULV-Formulierungen.

25 Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden ver-

flüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaumerzeugenden Mitteln. Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z.B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol, Toluol, oder Alkylnaphthaline, chlorierte Aromaten oder chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole, Chlorethylen oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z.B. Erdölfraktionen, Alkohole, wie Butanol oder Glycol sowie deren Ether und Ester, Ketone, wie Aceton, Methylethyleketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon, sowie Wasser. Mit verflüssigten gasförmigen Streckmitteln oder Trägerstoffen sind solche Flüssigkeiten gemeint, welche bei normaler Temperatur und unter Normaldruck gasförmig sind, z.B. Aerosol-Treibgas, wie Halogenkohlenwasserstoffe sowie Butan, Propan, Stickstoff und Kohlendioxid. Als feste Trägerstoffe kommen in Frage: z.B. natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerde, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie Hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate. Als feste Trägerstoffe für Granulate kommen in Frage: z.B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnusschalen, Maiskolben und Tabakstengel. Als Emulgier- und/oder schaumerzeugende Mittel kommen in Frage: z.B. nichtionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethy-

Le A 19891

len-Fettalkoholether, z.B. Alkylarylpolyglycol-ether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysat. Als Dispergiermittel kommen in Frage: z.B. Lignin-Sulfatablagen und Methylcellulose.

5 Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische pulverige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat.

Es können Farbstoffe wie anorganische Pigmente, z.B. Eisenoxid, Titanoxid, Ferrocyanblau und organische Farbstoffe, wie Alizarin-, Azol-Metallphthalocyaninfarbstoffe und Spuren-nährstoffe, wie Salze von Eisen, Mangan, Bor, Kupfer, Kobalt, Molybdän und Zink verwendet werden.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 15 95 Gewichtsprozent Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 %.

Die erfundungsgemäß herstellbaren Wirkstoffe können in den Formulierungen in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen, wie Fungizide, Insektizide, Akarizide und Herbizide, sowie in Mischungen mit Düngemitteln und anderen Wachstumsregulatoren.

Die Wirkstoffe können als solche, in Form ihrer Formulierungen oder der daraus bereiteten Anwendungsformen, wie gebrauchsfertige Lösungen, emulgierbare Konzentrate, Emulsionen Schäume, Suspensionen, Spritzpulver, Pasten, lös-

Le A 19891

liche Pulver, Stäubemittel und Granulate, angewendet werden. Die Anwendung geschieht in üblicher Weise, z.B. durch Gießen, Verspritzen, Versprühen, Verstreuen, Verstäuben, Verschäumen, Bestreichen usw. Es ist ferner möglich, die

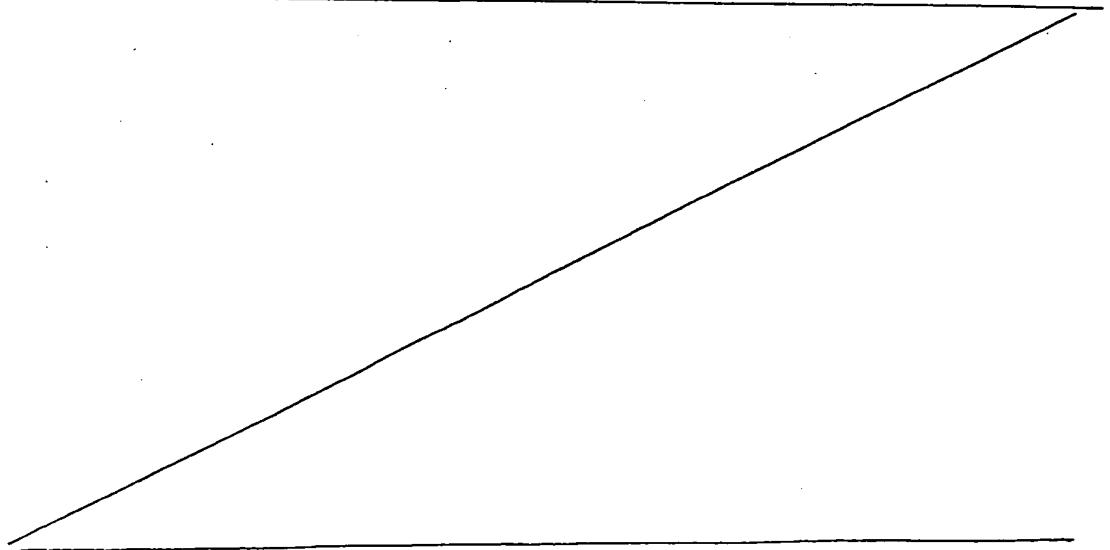
5. Wirkstoffe nach dem Ultra-Low-Volume-Verfahren auszubringen oder die Wirkstoffzubereitung oder den Wirkstoff selbst in den Boden zu injizieren. Es kann auch das Saatgut der Pflanzen behandelt werden.

Die Aufwandmengen können in einem größeren Bereich variiert  
10 werden. Im allgemeinen verwendet man pro Hektar Bodenfläche 0,01 bis 50 kg, bevorzugt 0,05 bis 10 kg an Wirkstoff.

Für die Anwendungszeit gilt, daß die Anwendung der Wachstumsregulatoren in einem bevorzugten Zeitraum vorgenommen wird, dessen genaue Abgrenzung sich nach dem klimatischen und vegetativen Gegebenheiten richtet.

Die wachstumsregulierende Wirksamkeit der erfindungsgemäß herstellbaren Stoffe geht aus dem nachfolgenden Beispiel hervor.

---



Le A 1989:1

Beispiel AStimulation der Äthylenbiosynthese

Lösungsmittel: 30 Gewichtsteile Dimethylformamid

Emulgator: 1 Gewichtsteil Polyoxyäthylen-Sorbitan-

5 Monolaurat

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und füllt mit Wasser auf die gewünschte Konzentration auf.

10 Aus Sojabohnenblättern werden Blattstücke gleicher Größe gestanzt. In Petrischalen, die mit 10 ml der Wirkstoffzubereitungen bzw. entsprechender Kontroll-Lösungen ohne Wirkstoffe gefüllt sind, wird jeweils eine konstante Zahl Blattstücke 1 Stunde lang inkubiert. Anschließend werden  
15 die Blattstücke zusammen mit 1 ml der jeweiligen Wirkstoffzubereitung bzw. Kontrolllösung in luftdicht abgeschlossene Gefäße gegeben. Nach 24 Stunden wird das Äthylen, das sich in den Gefäßen angesammelt hat, mit üblichen Nachweismethoden bestimmt. Die Äthylenentwicklung der mit Wirkstoffzubereitung behandelten Blattstücke wird mit der Äthylenentwicklung der Kontrollen verglichen.

In der nachfolgenden Tabelle bedeuten:

Le A 1989-1

- O keine Wirkung
- + schwache Stimulation der Äthylenbiosynthese
- ++ mittlere Stimulation der Äthylenbiosynthese
- +++ starke Stimulation der Äthylenbiosynthese

5 Dieser Test ist in besonderem Maße geeignet, die wachstumsregulierenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen zu verdeutlichen.

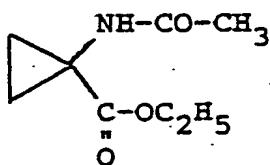
Das Pflanzenhormon Äthylen greift in zahlreiche Prozesse bei der Entwicklung der Pflanzen ein. Eine Erhöhung der  
10 Äthylenbiosynthese, wie sie mit den erfindungsgemäßen Substanzen erzielt werden kann, erlaubt es, diese Prozesse zu steuern. Als Beispiele, für die ein besonderes kommerzielles Interesse besteht, seien hier genannt: Fruchtblösung, Reifebeschleunigung von Früchten und Blättern, Blühinduktion,  
15 Samenkeimung, Fruchtausdünnung, Stimulation des Latexflusses z.B. bei Hevea, Geschlechtsbeeinflussung und Wuchshemmung z.B. auch um das Lagern von Getreide zu verhindern.

Die Wirkstoffe und die Resultate gehen aus der nachfolgenden Tabelle hervor.

- 18 -

Tabelle AStimulation der Ethylenbiosynthese

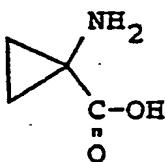
Wirkstoff	Wirkstoffkonzentration in %	Wirkung
-----------	-----------------------------	---------



(1)

0,001

+++



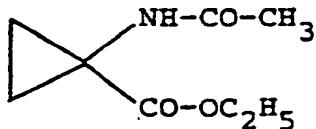
(2)

0,001

+++

(Kontrolle)

Le A 19 891

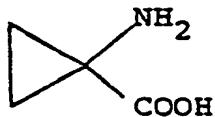
HerstellungsbeispieleBeispiel 1

Zu 20,5 g (0,1 Mol) geschmolzenem DL-N-Acetyl-methionin-methylester lässt man bei 110 °C sehr langsam 16,4 g (0,13 Mol) Dimethylsulfat zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 5 Minuten nachgerührt. Anschließend tropft man eine Natriumethylatlösung, hergestellt aus 50 ml Ethanol und 2,76 g (0,12 Mol) Natrium hinzu und erhitzt 25 Stunden unter Rückfluß. Danach filtriert man und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in 150 ml Chloroform aufgenommen und mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trennt die organische Phase ab, trocknet mit Natriumsulfat und engt ein. Nachdem Andestillieren verbleiben 16 g (93,5 % der Theorie) eines Öles, das nach GC-Analyse zu 80 % aus 1-N-Acetylaminocyclo-

5 propan-1-carbonsäureethylester besteht.

10

15

Beispiel 2

- 20 -

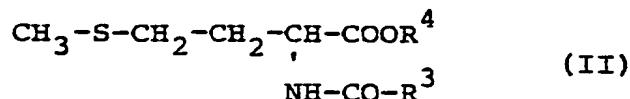
a) Ein Gemisch aus 17,1 g (0,1 Mol) 1-N-Acetyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester, 19,6 g (0,35 Mol) Calciumhydroxid und 60 ml Wasser wird 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft. Man nimmt den Rückstand in Ethanol auf, filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab und zieht das Lösungsmittel unter verminderterem Druck ab. Nach dem Trocknen des Rückstandes verbleiben 13,5 g (98 % der Theorie) an 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-hydrochlorid.

b) Eine Lösung von 13,8 g (0,1 Mol) 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-hydrochlorid in 20 ml Methanol wird unter Eiskühlung und intensivem Rühren tropfenweise mit 8,7 g (0,15 Mol) Propylenoxid versetzt. Nach wenigen Minuten beginnt die freie 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure auszukristallisieren. Zur Vervollständigung der Kristallisation lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Temperaturen zwischen 0°C und 4°C stehen. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen erhält man 9,6 g (95 % der Theorie) an 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure.

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-cyclo-propan-carbonsäure und deren Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Acylamino-4-methylthio-butan-

5 säureester der Formel



in welcher

$R^3$  für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy steht und  
 $R^4$  für Alkyl steht,

10 nacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen  $80^\circ\text{C}$  und  $150^\circ\text{C}$  umsetzt, gegebenenfalls anschließend mit wäßrigem Alkalihydroxid oder Erdalkalihydroxid bei Temperaturen zwischen  $70^\circ$  und  $150^\circ\text{C}$  verseift, das dabei anfallende Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $30^\circ\text{C}$  mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und das entstehende Hydrochlorid dann in methanolischer Lösung bei Temperaturen zwischen  $-5^\circ\text{C}$  und  $+20^\circ\text{C}$  mit

15 Propylenoxid behandelt.

20 2) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $90^\circ\text{C}$  und  $120^\circ\text{C}$  durchführt.

Le A 19 891

- 3) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man auf 1 Mol 2-Acylamino-4-methylthio-butan-säureester der Formel (II) 1 bis 2 Mol Dimethylsulfat und 1 bis 2 Mol Alkalialkoholate einsetzt.
- 5 4) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Natrium- oder Kalium-Salze von Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Alkalialkoholate einsetzt.
- 10 5) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verseifung bei Temperaturen zwischen 80°C und 120°C durchführt.
- 6) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrochlorid-Bildung bei Temperaturen zwischen 5°C und 20°C durchführt.
- 15 7) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Behandlung von Hydrochlorid mit Propylenoxid bei Temperaturen zwischen 0°C und 10°C durchführt.
- 20 8) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoff der Formel (II), D,L-N-Acetyl-methionin-methylester einsetzt.

Le A 19 891

- 23 -

9) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß man geschmolzenen D,L-N-Acetyl-methionin-methyl-  
ester nacheinander mit Dimethylsulfat und Natrium-  
methylat umsetzt, anschließend mit wäßrigem Calcium-  
hydroxid verseift, dann mit konzentrierter Salzsäure  
ansäuert und das entstehende Hydrochlorid in methano-  
lischer Lösung mit Propylenoxid behandelt.

Le A 19 891



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

**0025141**

**Nummer der Anmeldung**

EP 80104897.6

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG Int Cl.
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p><u>GB - A - 1 047 267</u> (SMITH KLINE)</p> <p>+ Seite 1, Zeilen 11-16; Seite 2, Zeilen 16-25 +</p> <p>---</p> <p><u>DE - B - 1 289 046</u> (ROUSSEL-UCLAF)</p> <p>+ Patentanspruch 1; Fig. +</p> <p>---</p> <p><u>DE - A1 - 2 724 734</u> (AMERICAN CYANAMID)</p> <p>+ Patentanspruch 1 +</p> <p>-----</p>	1	C 07 C 101/36 C 07 C 103/46 A 01 N 53/00
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete Int Cl.
			C 07 C 101/00 C 07 C 69/00 C 07 C 103/00 C 07 C 99/00 A 01 N 53/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
WIEN	12-11-1980	REIF	

x

**Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.**

## **Recherchenort**

WIEN

**Abschlußdatum der Recherche**

## Prufer

REIF

